

# SINDROMA REYE: dari Etiologi hingga Penatalaksanaan

*Bambang Hernowo Rusli*

*Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha*

## **Abstract**

*Reye's syndrome is a disease that is correlated with acute non-inflammatory encephalopathy and hepatic failure. Although its cause is not clear, this syndrome is often detected after an acute viral infection such as influenza, varicella, or gastroenteritis. Moreover, this syndrome is correlated with the use of aspirin to cure fever. Reye's syndrome is now differentiated into two groups: (1) "Classic" Reye's syndrome or "idiopathic" or "North American type", and (2) the "Reye-like" Inherited Metabolic Disorder (IMD). Clinical manifestation of this syndrome is not specified but it may include vomiting with or without dehydration, encephalopathy, jaundice, and more than 50% of it shows hepatomegaly. CDC (Center for Disease Control and prevention) classifies encephalopathy into 6 stadiums. Death may be caused by cerebral edema, intracranial highpressure or myocardial disfunction, cardiovascular colaps, respiratory failure, gastrointestinal hemorrhage, and status epilepticus or sepsis.*

**Key words:** *Reye Syndrome; "Classic" Reye's Syndrome; The "Reye-like" Inherited Metabolic Disorder (IMD); aspirin*

## **Pendahuluan**

Sindroma Reye adalah suatu penyakit yang berhubungan dengan ensefalopati noninflamasi akut dan gagal hati. Pada tahun 1963, R. D. K. Reye pertama kali menemukan sindroma ini di Australia, dan beberapa bulan sesudahnya, G. M. Johnson menemukan sindroma ini di Amerika.

Meskipun penyebab Sindroma Reye belum diketahui, sindroma ini sering terjadi setelah infeksi virus, umumnya infeksi saluran nafas atas, influenza, varisela, atau gastroenteritis, dan berhubungan dengan penggunaan aspirin selama sakit.<sup>2</sup>

Gejala dari sindroma Reye kadang tidak khas, tetapi dapat dilihat juga dari kondisi lain dan juga tidak ada tes yang secara spesifik untuk sindroma Reye, sehingga diagnosis sindroma ini biasanya adalah apabila diagnosis banding lain telah disingkirkan. Kecurigaan yang tinggi sangat penting

dalam diagnosis sindroma Reye. Diagnosis ini harus dipikirkan pada anak yang mengalami muntah dan terjadi perubahan status mental.<sup>2</sup>

Pada Sindroma Reye, terdapat juga infiltrasi lemak pada mikrovesikular hepatik panlobular. Saat ini diketahui bahwa Sindroma Reye bukanlah hanya satu jenis, tetapi mencakup juga kelainan yang dapat dibagi dua, yaitu:

- a. Sindroma Reye "Klasik" atau "idiopatik" atau "tipe Amerika utara", yang secara khas (walaupun tidak eksklusif) muncul pada anak umur 5 tahun atau lebih dan pada usia remaja. Sindroma ini sering kali berhubungan dengan influenza atau penyakit cacar dan penggunaan aspirin pada dosis terapeutik.
- b. *The "Reye-like" inherited metabolic disorder (IMD)*, kategori utama berhubungan dengan kelainan oksidasi lemak, gangguan siklus

urea, dan gangguan metabolisme asam amino. Tipe ini tidak ditemukan pada anak-anak dengan sindroma Reye “klasik” dan sering muncul pada bayi dan anak-anak umur kurang dari 5 tahun.<sup>3</sup>

Angka kejadian sindroma Reye di berbagai negara sangat bervariasi. Di Amerika Serikat (AS), frekuensinya mencapai puncak pada tahun 1970 dan awal 1980. Sekarang berkisar antara <0,03-1 kasus per 100.000 orang yang berumur kurang dari 18 tahun. Di Australia, 49 kasus sindroma Reye dideteksi menggunakan sistem skoring yang dikembangkan Gauthier dan Hall. Secara umum, frekuensinya telah menurun, tetapi tidak sepenuhnya berhubungan dengan penurunan penggunaan aspirin pada anak. Angka kematian menurun dari 50% menjadi kurang dari 20% sebagai hasil dari diagnosis dini, deteksi pada kasus ringan, dan terapi yang agresif. Kematian biasanya terjadi karena edema serebral atau peningkatan tekanan intrakranial, tetapi dapat juga karena disfungsi miokard, kolaps dari kardiovaskular, gagal nafas, gagal ginjal, perdarahan saluran cerna, status epileptikus, atau sepsis. Distribusi secara ras di AS, menurut statistik *surveillance CDC* pada tahun 1980-1997 adalah 93% orang kulit putih, 5% afro-amerika, dan sisanya orang asia, indian, atau alaska asli. Kedua jenis kelamin mempunyai kemungkinan terkena sama besar. Puncak umur yang terkena antara 5-14 tahun, dengan rata-rata berumur 7 tahun.<sup>2</sup>

Diagnosis dini dan pengobatan sangat penting untuk mencegah kematian dan meningkatkan kemungkinan sembuh tanpa disertai gangguan neurologis.<sup>2</sup>

### **Etiologi Sindroma Reye**

Mekanisme yang tepat untuk menerangkan sindroma Reye masih belum diketahui. Penyakit serius ini lebih dikenal sebagai ‘sindroma’ karena kriteria klinis yang digunakan para dokter sangat luas. Banyak penelitian klinis menunjukkan hubungan yang kuat antara penggunaan aspirin pada penyakit virus dengan terjadinya sindroma Reye. Beberapa penelitian menyatakan bahwa *acetaminophen* (paracetamol) mempunyai resiko yang lebih besar, tetapi studi lain mengatakan sebaliknya.<sup>4</sup>

*The Centers for disease Control and Prevention (CDC)*, *the American Academy of Pediatric (AAP)*, dan *Food and Drug Administration* di AS menyarankan untuk tidak memberikan aspirin dan kombinasi produk yang mengandung aspirin kepada anak di bawah umur 19 tahun selama demam. Hence (seorang dokter di AS), menyarankan bahwa pendapat dokter atau apoteker tentang pelarangan penggunaan obat yang mengandung aspirin (seperti asetil salisilat, salisilat, asam asetil salisilat, atau asam salisilat) pada anak dibawah umur 19 tahun seharusnya dipatuhi.<sup>5</sup>

### **Patogenesis Sindroma Reye**

Patogenesis dari Sindroma Reye masih belum jelas, tetapi diperkirakan melibatkan disfungsi dari mitokondria yang menghambat fosforilase oksidatif dan oksidasi asam lemak  $\beta$  pada penyakit infeksi virus yang mensensitasi orang yang terinfeksi. Orang tersebut biasanya sudah terpapar toksin, kebanyakan salisilat (pada 80% kasus). Beberapa pendapat ahli mengemukakan bahwa salisilat menstimulasi ekspresi dari *inducible nitric oxide synthase (iNOS)* karena ditemukan stimulasi iNOS pada anak-anak di Afrika yang mengidap

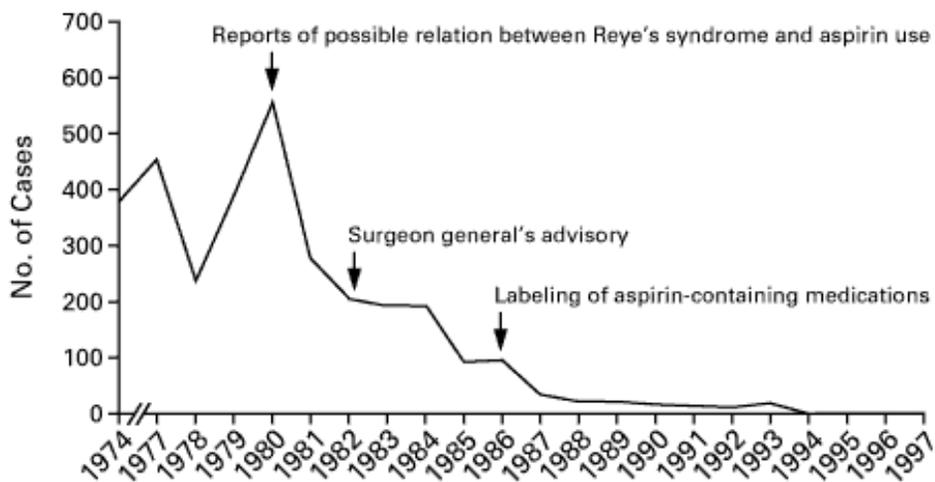
penyakit malaria yang fatal. Malaria menyebabkan gejala yang mirip dengan sindroma Reye dan sering diobati dengan aspirin.<sup>1</sup>

Menurut Balistreri, tempat utama kerusakan pada sindroma Reye adalah mitokondria yang menyebabkan menurunnya aktivitas enzim intramitokondrial hati, termasuk *ornithine transcarbamylase* (OTC), *carbamyl phosphate synthetase* (CPS), dan *pyruvat dehydrogenase*, bahkan sampai kurang dari setengah kadar normal.<sup>5</sup>

Perubahan histologis termasuk vakuolisasi lemak pada sitoplasma hepatosit, edema dari astrosit, dan kehilangan neuron pada otak, serta edema dan degenerasi lemak dari tubulus proksimal dari ginjal. Semua sel memberi gambaran pleomorfik, pembengkakan mitokondria sehingga jumlahnya menurun, bersama dengan

turunnya jumlah glikogen dan inflamasi jaringan yang minimal. Disfungsi mitokondria hepar merupakan akibat dari hiperammonemia, yang diduga menyebabkan edema pada astrosit, sehingga terjadi edema serebral dan peningkatan tekanan intrakranial.<sup>2</sup>

Berdasarkan hasil penelitian secara morfologis dan biokimiawi, dapat diterangkan telah terjadi perubahan struktur dan fungsional mitokondria pada penderita sindroma Reye. Aktivitas enzim mitokondria hati yang berperan dalam ureagenesis, glukoneogenesis, dan siklus asam sitrat menjadi berkurang, sedangkan enzim yang terdapat dalam sitosol hati masih normal. Pembuktian secara tidak langsung adanya kerusakan mitokondria terlihat dari terdapatnya asam dikarboksilat dalam serum dan urin penderita sindroma Reye.



Gambar 1. Grafik Hubungan Penggunaan Apirin dan Jumlah Penderita Sindroma Reye<sup>6</sup>

Asam-asam organik ini secara khusus dihasilkan jika proses beta oksidasi dalam mitokondria diganggu oleh adanya infiltrasi asam lemak. Perubahan biokimiawi yang disebabkan oleh kerusakan atau pengurangan aktivitas enzim mitokondria dalam hati, dapat menerangkan patogenesis penyakit ini. Hiperammonemia terjadi akibat pelepasan nitrogen berlebihan dalam katabolisme protein dan pengurangan enzim dalam siklus urea intramitokondrial, yaitu OTC dan CPS. Tingginya hiperammonemia menggambarkan beratnya derajat koma, dan sesuai pula dengan progresivitas perjalanan koma menjadi lebih buruk. Hal ini dibuktikan pada percobaan kera yang diinfus secara bertahap dengan ammonium asetat, lalu didapatkan perubahan kesadaran yang progresif akibat hipertensi intrakranial dengan pembengkakan astrosit, namun tidak ditemukan kelainan neuron. Bayi-bayi yang mati akibat koma hiperammonemia memperlihatkan pembengkakan astrosit dan edema otak. Hiperammonemia tidak dianggap sebagai faktor pencetus terjadinya ensefalopati pada sindroma Reye, namun hal itu dianggap bertanggung jawab terhadap terjadinya kerusakan mitokondria secara primer.<sup>7</sup>

Sejak ditemukannya edema otak dan perubahan lemak mikrovesikuler hati yang mirip dengan temuan pada sindroma Reye pada penderita yang mati karena intoksikasi salisilat, maka mulailah dihubungkan antara salisilat dan patogenesis terjadinya penyakit ini. Diduga salisilat mengganggu fungsi respirasi mitokondria dengan merusak formasi ATP dan menyebabkan pembengkakan mitokondria. Salisilat dan senyawa salisilat lainnya, merusak fungsi ion kalsium pada bagian dalam

membran mitokondria. Beberapa hipotesis tentang peranan aspirin dalam patogenesis sindroma Reye telah dikemukakan, diantaranya dengan mengganggu fungsi mitokondria secara langsung melalui pelepasan fosforilasi oksidatif, peningkatan CoA ke dalam mitokondria untuk oksidasi, dan penempatan yang salah dalam susunan asam lemak dan asam dikarboksilat.

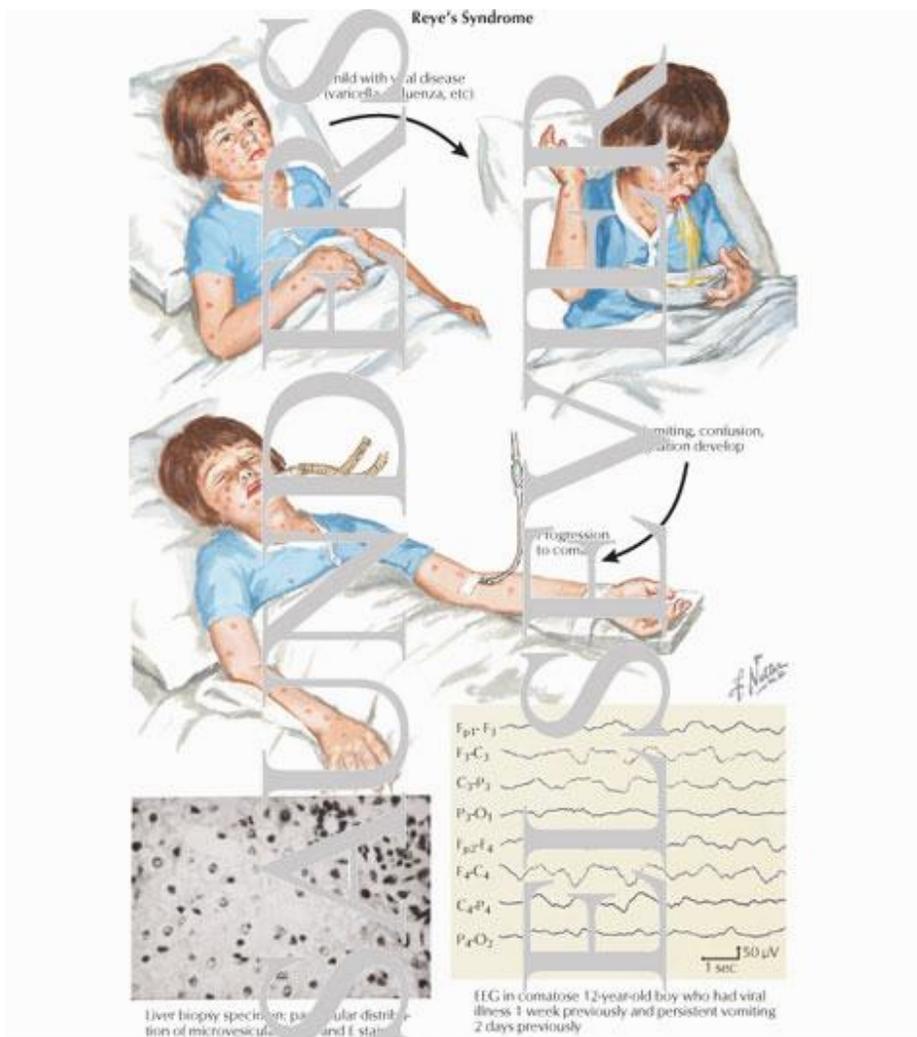
### Manifestasi Klinis Sindroma Reye

Tanda-tanda dan gejala dari sindroma Reye biasanya berupa muntah yang terus menerus, dengan atau tanpa dehidrasi yang signifikan secara klinis, ensefalopati pada pasien yang tidak demam dengan sedikit atau tanpa *jaundice*, dan hepatomegali pada 50% pasien. Beberapa ahli berpendapat bahwa penggunaan obat antiemetik dapat menyamarkan gejala awal dan beberapa ahli juga berpendapat obat antiemetik sendiri dapat menyebabkan terjadinya sindroma Reye.<sup>2</sup>

Lovejoy (1974) mendeskripsikan tingkatan klinis menjadi stadium I-V, kemudian Hurwitz (1982) memodifikasinya menjadi stadium 0-5 termasuk tingkatan nonklinik (stadium 0). CDC menggunakan klasifikasi Hurwitz dan menambahkan stadium 6. Stadium 0 tidak menggambarkan definisi dari CDC karena tidak menggambarkan kriteria ensefalopati. Tingkatannya adalah sebagai berikut :

- Stadium 0 : sadar, belum ada manifestasi klinis, hasil lab pernah atau menunjukkan hasil yang sesuai dengan sindroma Reye.
- Stadium 1 : muntah terus menerus, mengantuk, letargy, mimpi buruk.
- Stadium 2 : gelisah, emosi tidak terkendali, disorientasi, delirium, takikardia, hiperventilasi, dilatasi pupil dengan respon lambat,

- hiperrefleksia, refleks babynski positif, masih berespon terhadap rangsang nyeri.
- Stadium 3 : koma, kaku, tidak ada respon terhadap rangsang nyeri, kadang terdapat edema otak, jarang gagal respirasi.
- Stadium 4 : koma yang dalam, pupil dilatasi dan menetap, kehilangan refleks okulovestibular, dan gangguan hati yang minimal.
- Stadium 5 : kejang, paralisis flasid, kehilangan refleks tendon dalam, tidak ada respon pupil, gagal nafas.
- Stadium 6 : pasien yang tidak dapat diklasifikasikan karena telah mendapat pengobatan sehingga terjadi perubahan tingkat kesadaran.<sup>2</sup>



Gambar 2. Anak dengan Tanda-tanda Sindroma Reye<sup>8</sup>

## Pemeriksaan Penunjang Sindroma Reye

### a. Pemeriksaan laboratorium

- Pada tes fungsi hati, yang tersering adalah peningkatan kadar ammonia 1,5 x diatas normal (sampai 1200 mcg/dl) 24-48 jam setelah terjadinya perubahan tingkat kesadaran. Kadar ammonia mungkin kembali pada level normal stadium 4 dan 5. Level transaminase, ALT dan AST meningkat 3x normal tapi dapat kembali normal pada stadium 4 dan 5.
- Kadar bilirubin >2mg/dl (biasanya <3 mg/dl) pada 10-15% pasien. Jika bilirubin direk meningkat lebih dari 15% bilirubin total, atau jika bilirubin total >3 mg/dl, pikirkan diagnosis lain.
- *Prothrombin time (PT)* dan *activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)* memanjang >1,5 x pada >50% pasien.
- Kadar amilase dan lipase meningkat
- Serum bikarbonat menurun setelah muntah.
- BUN dan kadar kreatinin meningkat.
- Terjadi hipoglikemia, biasanya pada anak-anak berumur < 1 tahun. Pemeriksaan glukosa serum diindikasikan pada anak-anak dengan perubahan tingkat kesadaran.
- Laktat dehidrogenase (LDH) mungkin dapat naik atau turun.
- Terdapat perbedaan anion pada tes untuk asidosis metabolik.

- BJ urine meningkat; 80% pasien terjadi ketonuria
- Tes laboratorium yang abnormal ini mungkin saja terjadi.

### b. Pemeriksaan radiologis

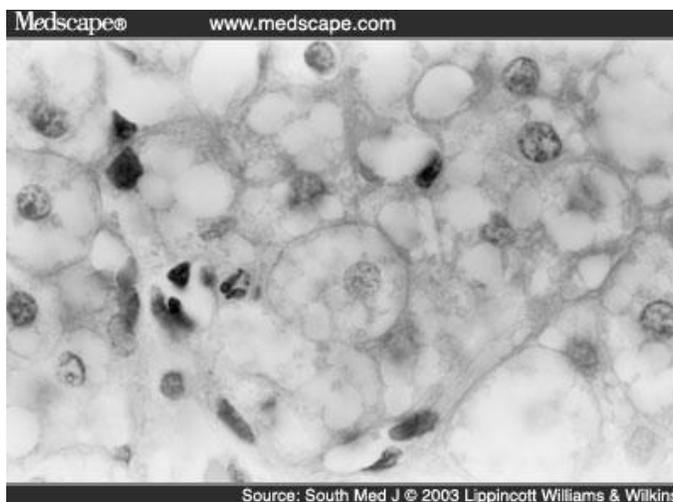
- CT scan kepala dapat menunjukkan edema cerebral, tapi dapat juga normal.

### c. Pemeriksaan lain

- Kadar asam lemak bebas dan asam amino (contoh; glutamine, alanine, lysine) mungkin meningkat.
- Terjadi penurunan faktor II, VII, IX, dan X dan fibrinogen karena gangguan sintesis di hepar.
- Hasil EEG (elektroencephalogram) mungkin memperlihatkan aktivitas gelombang pelan pada stadium awal dan gelombang datar/flat pada stadium lanjut.
- Pada tes LCS, bisa terjadi peningkatan tekanan intrakranial. Sel darah putih (biasanya limfosit) berjumlah  $9 \times 10^9 / L$  ( $< 9 / mm^3$ ).
- Perlu dilakukan pemeriksaan untuk mengetahui ada/tidaknya *Inborn Error of Metabolism* (IEM) termasuk pemeriksaan defek dari oksidasi asam lemak, asam amino dan asiduria organik, defek siklus urea, dan gangguan metabolisme karbohidrat.

### d. Prosedur

- Biopsi perkutan dapat di indikasikan untuk menyingkirkan IEM atau penyakit keracunan hepar.
- Perbaikan faktor koagulasi sebelum dilakukan prosedur di atas sangat penting.<sup>2,9</sup>



Gambar 3. Gambaran PA Hepar Menunjukkan Steatosis Mikrovesikular<sup>10</sup>

### Prognosis Sindroma Reye

Prognosis penderita tergantung seberapa berat edema otak yang terjadi. Beberapa orang sembuh sempurna, tetapi yang lainnya mungkin terjadi beberapa kerusakan otak. Pada kasus dengan gangguan yang berkembang dengan cepat, pasien dapat jatuh dalam keadaan koma dengan cepat. Prognosisnya lebih buruk daripada pasien dengan kerusakan otak yang sedikit. Statistik menunjukkan bahwa bila sindroma Reye didiagnosis dan diobati pada stadium awal, tingkat kesembuhannya lebih baik. Ketika didiagnosis dan diobati terlambat, penyembuhan dan kelangsungan hidup orang tersebut berkurang.<sup>4</sup>

Sindroma Reye jika tidak didiagnosis dan diobati dengan baik, sering menyebabkan kematian. Rata-rata kematian pada pasien dengan sindroma Reye sekitar 40%.<sup>9</sup>

Kasus sindroma Reye pada dewasa jarang dilaporkan. Penyembuhan pada dewasa dengan sindroma Reye umumnya sempurna, dengan fungsi hati

dan otak yang kembali normal dalam beberapa minggu setelah sakit. Tetapi pada anak-anak, kerusakan otak ringan sampai berat tidak dapat kembali, khususnya pada bayi sekitar 30% dari kasus yang dilaporkan di Amerika dari tahun 1981 sampai 1987, meninggal.<sup>5</sup>

### Pencegahan Sindroma Reye

Hindari pemberian salisilat pada anak-anak. Untuk anak-anak yang memerlukan jangka lama penggunaan salisilat, sebaiknya cepat hentikan pemakaian bila ditemukan gejala awal dari sindroma Reye.<sup>1</sup>

### Komplikasi Sindroma Reye

Herniasi otak, status epileptikus, *syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone* (SIADH), dan diabetes insipidus. Selain itu dapat terjadi juga gagal nafas akut, aspirasi pneumonia, kolaps kardiovaskular, perdarahan GIT, pancreatitis, gagal ginjal akut, kerusakan otak yang permanen, sepsis, koma, bahkan menyebabkan kematian.<sup>12</sup>

**Tabel 1.** Prognosis Pasien Sindroma Reye<sup>11</sup>

**TABLE 2. OUTCOME OF PATIENTS WITH REYE'S SYNDROME ACCORDING TO THEIR STAGE OF ILLNESS AT ADMISSION.\***

STAGE	OUTCOME				TOTAL
	COMPLETE RECOVERY†	MILD NEUROLOGIC SEQUELAE	SEVERE NEUROLOGIC SEQUELAE	DEATH†	
		number (percent)			
0	73 (81.1)	1 (1.1)	0	16 (17.8)	90
1	318 (76.6)	15 (3.6)	4 (1.0)	78 (18.8)	415
2	253 (64.4)	29 (7.4)	8 (2.0)	103 (26.2)	393
3	36 (45.0)	3 (3.8)	2 (2.5)	39 (48.8)	80
4	12 (23.5)	4 (7.8)	4 (7.8)	31 (60.8)	51
5	3 (3.9)	1 (1.3)	4 (5.2)	69 (89.6)	77

\*The analysis includes only patients for whom the stage of illness at admission and the outcome were known.

†P<0.01 by the chi-square test for linear trend.

### Diagnosis Banding Sindroma Reye

Diagnosis banding sindroma Reye tergantung usia dan ada tidaknya gejala koma. Pada semua penderita yang mengalami koma tanpa memperhatikan kelompok umurnya, harus dipikirkan kemungkinan terjadinya meningitis, ensefalopati akibat hipoksia, serta kegagalan hati akibat hepatitis. Pada kebanyakan kasus tersebut, keadaan tersebut dapat disingkirkan melalui pemeriksaan anamnesis yang cermat serta pemeriksaan laboratorium yang terarah.

Pada penderita yang tidak sampai koma, diagnosis bandingnya adalah hepatitis virus A atau B yang non-ikterik, hepatitis virus Epstein Barr, hepatitis Cytomegalovirus, dan *drug-induced hepatitis*.

Pada bayi umur kurang dari 1 tahun, harus dipertimbangkan adanya gangguan metabolisme, misalnya galaktosemia, intoleransi fruktosa, atau *glycogen storage disease*.

### Penatalaksanaan Sindroma Reye

Tidak ada pengobatan khusus untuk sindroma Reye. Keberhasilan terapi bergantung pada diagnosis dini. Penatalaksanaan sindroma Reye bertujuan untuk mencegah kerusakan otak, mengupayakan gangguan seminimal mungkin serta mengoreksi gangguan metabolik yang ada, dan mengontrol adanya edema otak. Dalam hal ini yang terpenting adalah mengobati penderita sebelum terjadi kerusakan otak yang ireversibel.<sup>2,12</sup>

Penatalaksanaan biasanya bersifat suportif. Pengawasan yang terus menerus dari tekanan intrakranial, analisis gas darah dan pH darah sangat diperlukan. Yang termasuk dalam penatalaksanaannya adalah:

- Cairan intravena untuk menyediakan elektrolit, nutrisi dan glukosa. Cairan juga harus diseleksi untuk meyakinkan keseimbangan

elektrolit, nutrisi dan membantu mengontrol keseimbangan cairan di luar dan dalam sel.

- Penggunaan kateter (NGT dan kateter urin) mungkin dibutuhkan untuk memonitor dan mengontrol cairan, elektrolit, analisis gas darah dan nutrisi.
- Steroid untuk mengurangi edema otak.
- Barbiturat untuk menjadikan metabolisme menjadi lambat dan menurunkan tekanan intrakranial
- Sejumlah kecil insulin diberikan untuk meningkatkan metabolisme glukosa.
- Diuretik diberikan untuk meningkatkan kehilangan cairan.
- Alat bantu nafas diperlukan saat nafas menjadi putus-putus atau koma.<sup>2,7,12</sup>

### **Pengobatan Pasien Berdasarkan Stadium**

#### **Stadium 0-1**

- Pastikan pasien benar-benar tenang.
- Monitor secara teratur tanda-tanda vital dan nilai laboratorium.
- Koreksi cairan dan elektrolit yang abnormal, acidemia, dan hipoglikemia. Jika pasien hipoglikemia, berikan dekstrose 25% intravena (IV) bolus dengan dosis 1-2 mL/kgBB. Jika pH awal <7,2 berikan bikarbonat sampai 1 mEq/kgBB/jam.
- Jaga keseimbangan cairan, elektrolit, serum pH, albumin, osmolaritas serum, urine output, dan glukosa. Overhidrasi akan menyebabkan edema cerebral. Penggunaan koloid (seperti albumin) penting untuk menjaga volume intravaskuler. Dehidrasi menyebabkan pengurangan volume

kardiovaskuler dan mengurangi perfusi serebral.

#### **Stadium 2**

- Monitor secara teratur jantung dan paru-paru, pasang kateter urine untuk memonitor output urin. Pasang ECG dan EKG.
- Koreksi hiperammonemia.
- Gunakan furosemide (lasix) untuk mengontrol kelebihan cairan dan berikan insulin untuk menjaga agar euglykemia.
- Cegah peningkatan tekanan intrakranial. Tinggikan kepala pada tempat tidur dan hindari overhidrasi dan gunakan cairan hipoosmotik.

#### **Stadium 3-5**

- Monitor terus menerus tekanan intrakranial, tekanan vena sentral dan tekanan arteri.
- Obati kejang dengan fenitoin 10-20 mg/kgBB IV dengan dosis awal 5 mg/kgBB IV dibagi tiap 6 jam atau fosfenitoin 10-20 mg/kgBB.<sup>1,2</sup>

### **Simpulan**

Sindroma Reye merupakan masalah klinis yang penting, meskipun angka kejadiannya cenderung menurun dari tahun ke tahun, tetapi mortalitasnya masih tinggi. Di samping itu, gejala neuropsikologis sisa di kemudian hari yang ditimbulkan penyakit ini sangat merugikan baik bagi pasien, keluarga maupun masyarakat disekitarnya.

Penyebab sindroma Reye masih belum diketahui secara pasti sampai saat ini, tetapi diduga berhubungan dengan kejadian infeksi virus tertentu dan konsumsi aspirin yang lama. Meskipun begitu, banyak hasil penelitian menunjukkan terdapatnya kelainan mitokondria pada berbagai organ yang dapat mengakibatkan kelainan seperti pada penyakit ini.

Untuk menegakkan diagnosis sindroma Reye, secara anamnesis perlu didapatkan riwayat terkena penyakit prodormal sebelumnya, seperti influenza, atau varisela, yang diikuti dengan adanya muntah berulang, perubahan kesadaran, peninggian kadar SGOT/SGPT, hiperamonemia, pemanjangan PT dan aPTT, hipoglikemia, serta adanya perubahan mikrovesikuler hati, ginjal dan otak. Prognosis penyakit ini tergantung dari derajat kesadaran dan kadar amonia dalam serum.

Dalam penatalaksanaan penyakit ini, penting sekali adanya pengenalan dini dan derajat tingkatan penyakit, pemantauan tekanan intrakranial, dan pemberian cairan glukosa serta elektrolit.

#### Daftar Pustaka

1. McGovern MC, Glasgow JF, Stewart MC. Lesson of the week: Reye's syndrome and aspirin: lest we forget. [update 2001; cited 2008 June 25]. Available from <http://www.bmj.com/cgi/content/full/322/7302/1591?>
2. Weiner, Debra L. *Pediatrics, Reye Syndrome*. No date [cited 2008 June 25]. Available from <http://www.emedicine.com>.
3. Hall, Susan M. *Reye's Syndrome*. No date [cited 2008 June 25]. Available from <http://www.bmj.com/cgi/content/full/309/6951/411?>
4. Reye's Syndrome. . No date [cited 2008 June 25]. Available from [http://www.wikipedia.org/wiki/Reye's\\_Syndrome](http://www.wikipedia.org/wiki/Reye's_Syndrome).
5. Suchy, Frederick J, Sokol RJ, Balistreri WF. *Liver Disease in Children*, Cambridge University Press; 2007.
6. <http://content.nejm.org/cgi/content/full/340/18/1377/F1>.
7. Rudolph, Jeffrey A, Balisteri WF. Reye Syndrome and Mitochondrial hepatopathies. In: Kligman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Eds. Nelson Textbook of pediatrics*. 17<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2003; p 1335-7.
8. [www.netterimages.com/.../013/13924-0550x0475.jpg](http://www.netterimages.com/.../013/13924-0550x0475.jpg).
9. Hurwitz ES, Barrett MJ, Bergman D, Gunn WJ, Pinsky P, Schonberger LB. *JAMA* [serial on line]. 1987. [cited 2008 June 25]. Available from <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/abstract/257/14/1905?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=reye+syndrome&searchid=1&FIRSTINDEX=0&resourcetype=HWCIT>.
10. Available from <http://www.medscape.com/content/2003/00/45/26/452607/artsmj452607.fig.jpg&imgrefurl>.
11. Available from <http://content.nejm.org/cgi/content/full/340/18/1377/T2>.
12. Sokol, Ronald J, Narkewich MR. Liver and Pancreas. In: William WH, Levin MJ, Sondheimer JM, Antony RH. *eds. Lange Current Pediatric Diagnosis and Treatment*. 16<sup>th</sup> ed. Philadelphia: McGraw Hill Companies; 2002. p. 685-6.

